

DL

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation 7 :</b>  <b>B01J 13/06</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 00/35577</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 22. Juni 2000 (22.06.00)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/09406  <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 2. Dezember 1999 (02.12.99)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 60/111,859                      11. Dezember 1998 (11.12.98)    US  <b>(71) Anmelder:</b> HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN [DE/DE]; Henkelstrasse 67, D-40589 Düsseldorf (DE).  <b>(72) Erfinder:</b> SCHRÖDER, Christine; Am Alten Rhein 28, D-40593 Düsseldorf (DE). DOLHAINE, Hans; Bendgasse 20, D-41352 Glehn (DE). HEMPELMANN, Rolf; St. Herblainer Strasse 11, D-66386 St. Ingbert (DE). ROTH, Marcel; Weststrasse 17, D-40597 Düsseldorf (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> JP, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.          Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
<b>(54) Title:</b> METHOD FOR PRODUCING NANOPARTICLE DISPERSIONS  <b>(54) Bezeichnung:</b> VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NANOPARTIKELDISPERSIONEN  <b>(57) Abstract</b>  The invention relates to a method for producing nanoparticle dispersions with particle diameters of 10 to 300 nm, comprising the following steps: (a) first dissolving organic active substances in a suitable primary solvent, (b) then introducing the solution into a second solvent which is not miscible with the primary solvent, adding emulsifiers in the process; (c) introducing the resulting macroemulsion into a tertiary solvent which is heated to 30 to 120 °C, evaporating the primary solvent at the same time and optionally, then (d) distilling off the liquid components of the resulting nanoscale dispersion wholly or in parts.  <b>(57) Zusammenfassung</b>  Vorgeschlagen wird ein Verfahren zur Herstellung von Nanopartikeldispersionen mit Teilchendurchmessern im Bereich von 10 bis 300 nm, bei dem man: (a) organische Wirkstoffe zunächst in einem geeigneten Primärlösungsmittel löst, (b) die Lösung anschließend unter Zugabe von Emulgatoren in ein Sekundärlösungsmittel einbringt, welches mit dem Primärlösungsmittel nicht mischbar ist, (c) die resultierende Makroemulsion in ein auf 30 bis 120 °C erhitztes Tertiärlösungsmittel einbringt, dabei gleichzeitig das Primärlösungsmittel verdampft und gegebenenfalls anschließend, (d) die flüssigen Bestandteile der resultierenden nanoskaligen Dispersion vollständig oder anteilig abdestilliert.		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## **Verfahren zur Herstellung von Nanopartikeldispersionen**

### **Gebiet der Erfindung**

Die Erfindung befindet sich auf dem Gebiet der Nanopartikel und betrifft Dispersionen von Teilchen mit einem Durchmesser im Bereich von 10 bis 300 nm, die man durch Einbringen einer Makroemulsion in eine heiße flüssige Phase erhält.

### **Stand der Technik**

Die Herstellung von Nanoteilchen gehört derzeit zu einem der expandierensten Forschungsthemen im Bereich kosmetischer und pharmazeutischer Wirkstoffe. Stellvertretend für die Vielzahl an Veröffentlichungen zum Thema feinverteilter organischer Wirkstoffe, der sogenannten „Nanoorganics“, sei auf die australische Patentschrift **AU 10708/88 B1** (BASF) verwiesen, aus der ein Verfahren zur Herstellung von Nanoteilchen bekannt ist, bei dem man organische Stoffe, in diesem Fall Carotinoide, zusammen mit geeigneten Emulgatoren in wassermischbaren Lösungsmitteln und Speiseölen löst und in eine wäßrige Schutzkolloidlösung einrührt. Die Isolierung der Nanoteilchen erfolgt anschließend durch Destillation und Sprühtrocknung. Dieses Verfahren ist jedoch technisch sehr aufwendig, zudem besteht die Gefahr, daß die Teilchen zusammenbacken.

Demzufolge hat die Aufgabe der Erfindung darin bestanden, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von organischen Nanoteilchen („Nanoorganics“) zur Verfügung zu stellen, welches die Nachteile des Stands der Technik vermeidet und dabei insbesondere mit möglichst geringem Aufwand Nanoteilchen des gewünschten Teilchengrößenbereiches beispielsweise in Form stabiler Dispersionen liefert.

### **Beschreibung der Erfindung**

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Nanopartikeldispersionen mit Teilchendurchmesser im Bereich von 10 bis 300, vorzugsweise 50 bis 150 nm, bei dem man

- (a) organische Wirkstoffe zunächst in einem geeigneten Primärlösungsmittel löst,

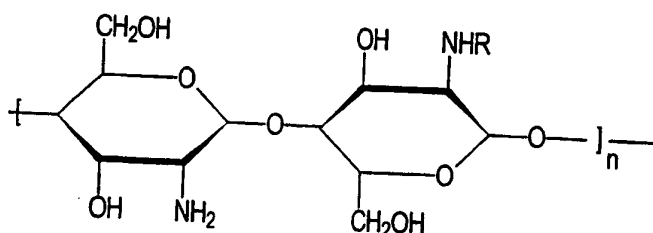
- (b) die Lösung anschließend unter Zugabe von Emulgatoren in einem Sekundärlösungsmittel einbringt, welches mit dem Primärlösungsmittel nicht mischbar ist,
- (c) die resultierende Makroemulsion in ein auf 30 bis 120°C erhitztes Tertiärlösungsmittel einbringt, dabei gleichzeitig das Primärlösungsmittel verdampft und gegebenenfalls anschließend
- (d) die flüssigen Bestandteile der resultierenden nanoskaligen Dispersion vollständig oder anteilig abdestilliert.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß im Sinne des erfindungsgemäßen Verfahrens Dispersionen von Nanoteilchen der gewünschten Partikelgröße erhalten werden, die sich auch bei Temperaturlagerung als überaus stabil erweisen, d.h. weder sedimentieren noch agglomerieren.

### Organische Wirkstoffe

Als organische Wirkstoffe, die im Sinne des erfindungsgemäßen Verfahrens in Nanopartikel überführt werden können, kommen folgende Verbindungen in Betracht:

**Chitosane** stellen Biopolymere dar und werden zur Gruppe der Hydrokolloide gezählt. Chemisch betrachtet handelt es sich um partiell deacetylierte Chitine unterschiedlichen Molekulargewichtes, die den folgenden - idealisierten - Monomerbaustein enthalten:



Im Gegensatz zu den meisten Hydrokolloiden, die im Bereich biologischer pH-Werte negativ geladen sind, stellen Chitosane unter diesen Bedingungen kationische Biopolymere dar. Die positiv geladenen Chitosane können mit entgegengesetzt geladenen Oberflächen in Wechselwirkung treten und werden daher in kosmetischen Haar- und Körperpflegemitteln sowie pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt (vgl. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 5th Ed., Vol. A6, Weinheim, Verlag Chemie, 1986, S. 231-332). Übersichten zu diesem Thema sind auch beispielsweise von B.Gesslein et al. in *HAPPI* **27**, 57 (1990), O.Skaugrud in *Drug Cosm.Ind.* **148**, 24 (1991) und E.Onsoyen et al. in *Seifen-Öle-Fette-Wachse* **117**, 633 (1991) erschienen. Zur Herstellung der Chitosane geht man von Chitin, vorzugsweise den Schalenresten von Krustentieren aus, die als billige

Rohstoffe in großen Mengen zur Verfügung stehen. Das Chitin wird dabei in einem Verfahren das erstmals von Hackmann et al. beschrieben worden ist, üblicherweise zunächst durch Zusatz von Basen deproteiniert, durch Zugabe von Mineralsäuren demineralisiert und schließlich durch Zugabe von starken Basen deacetyliert, wobei die Molekulargewichte über ein breites Spektrum verteilt sein können. Entsprechende Verfahren sind beispielsweise aus **Makromol. Chem. 177, 3589 (1976)** oder der französischen Patentanmeldung **FR 2701266 A1** bekannt. Vorzugsweise werden solche Typen eingesetzt, wie sie in den deutschen Patentanmeldungen **DE 4442987 A1** und **DE 19537001 A1** (Henkel) offenbart werden, und die ein durchschnittliches Molekulargewicht von 800.000 bis 1.200.000 Dalton, eine Viskosität nach Brookfield (1 Gew.-%ig in Glycolsäure) unterhalb von 5000 mPas, einen Deacetylierungsgrad im Bereich von 80 bis 88 % und einem Aschegehalt von weniger als 0,3 Gew.-% aufweisen. Neben den Chitosanen als typischen kationischen Biopolymeren kommen im Sinne der Erfindung auch anionisch bzw. nichtionisch derivatisierte Chitosane, wie z.B. Carboxylierungs-, Succinylierungs- oder Alkoxylierungsprodukte in Frage, wie sie beispielsweise in der deutschen Patentschrift **DE 3713099 C2** (L'Oréal) sowie der deutschen Patentanmeldung **DE 19604180 A1** (Henkel) beschrieben werden.

**Sterole** (oder synonym **Stenole**) sind tierische bzw. pflanzliche Steroide zu verstehen, die nur am C-3 eine Hydroxylgruppe, sonst aber keine funktionellen Gruppen tragen. In der Regel besitzen die Sterole 27 bis 30 Kohlenstoffatome und eine Doppelbindung in 5/6, gegebenenfalls 7/8, 8/9 oder anderen Positionen. Neben diesen ungesättigten Spezies kommen als Sterole auch die durch Härtung erhältlichen gesättigten Verbindungen in Frage, die als **Stanole** bezeichnet werden und von der vorliegenden Erfindung mitumschlossen werden. Ein Beispiel für ein geeignetes tierisches Sterol ist Cholesterol. Typische Beispiele für geeignete Phytosterole, welche aus anwendungstechnischen Gründen bevorzugt werden, sind beispielsweise Ergosterole, Campesterole, Stigmasterole, Brassicasterole sowie vorzugsweise Sitosterole bzw. Sitostanole und insbesondere  $\beta$ -Sitosterole bzw.  $\beta$ -Sitostanole. Neben den genannten Phytosterolen werden vorzugsweise deren Ester eingesetzt. Die Säurekomponente der Ester kann auf Carbonsäuren der Formel (I) zurückgehen,

**R<sup>1</sup>CO-OH**

(I)

in der R<sup>1</sup>CO für einen aliphatischen, linearen oder verzweigten Acylrest mit 2 bis 22 Kohlenstoffatomen und 0 und/oder 1, 2 oder 3 Doppelbindungen steht. Typische Beispiele sind Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Capronsäure, Caprylsäure, 2-Ethylhexansäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Isotridecansäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Palmoleinsäure, Stearinsäure, Isostearinsäure, Ölsäure, Elaidinsäure, Petroselinäure, Linolsäure, konjugierte Linolsäure (CLA), Linolensäure, Elaeostearinsäure, Arachinsäure, Gadoleinsäure, Behensäure und Erucasäure sowie deren technische Mischungen, die z.B. bei der Druckspaltung von natürlichen Fetten und Ölen, bei der Reduktion von

Aldehyden aus der Roelen'schen Oxosynthese oder als Monomerfraktion bei der Dimerisierung von ungesättigten Fettsäuren anfallen. Bevorzugt sind technische Fettsäuren mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Kokos-, Palm-, Palmkern- oder Talgfettsäure. Besonders bevorzugt ist der Einsatz von Estern des  $\beta$ -Sitosterols bzw.  $\beta$ -Sitostanols mit Fettsäuren mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen. Diese Ester können sowohl durch direkte Veresterung der Phytostenole mit den Fettsäuren oder aber durch Umesterung mit Fettsäureniedrigalkylestern oder Triglyceriden in Gegenwart geeigneter Katalysatoren, wie z.B. Natriumethylat oder speziell auch Enzymen hergestellt werden [vgl. EP 0195311 A2 (Yoshikawa)].

Typische Beispiele für **Antioxidantien** sind Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B.  $\alpha$ -Carotin,  $\beta$ -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-,  $\gamma$ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Butioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis  $\mu$ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B.  $\alpha$ -Hydroxyfett-säuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin),  $\alpha$ -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B.  $\gamma$ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoe-harzes, Rutinsäure und deren Derivate,  $\alpha$ -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Rosmarinsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Superoxid-Dismutase, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO<sub>4</sub>) Selen und dessen Derivate (z.B. Selen-Methionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

**Flavone**, wie z.B. Flavon (Primel), Chrysin (Pappel), Galangin (Glagantwurzel), Apigenin (Löwenmaul, Kamille, Dahlie), Luteolin (Fingerhut, Dahlie), Kämpferol (Faulbaum, Rittersporn, Schlehen), Quercetin (Eiche, Goldlack, Stiefmütterchen), Quercetin (Eiche, Goldlack, Stiefmütterchen), Morin (Maulbeer-

baum), Robinetin (Akazien), Gossynetin (Baumwolle, Hibiscus), Myricetin (Johannisbeere, Hama-melis), Fisetin (Fisetholz), Rutin (Citrusfrüchte, Stiefmütterchen, Lindenblüten, Tee, Johanniskraut, Aka-zien), Hesperidin (Orangenschalen), Naringin (Pampelmusen), Daidzein (Soja), Genistein (Soja, Rot-kee), Prumetin (Pflaumenbaum), Biochanin (Kichererbse, Klee), Santal (Sandelholz, Rotholz), Praten-sein (Klee), Bioflavonoide aus Gingko, Eibe und Zypresse.

Weiterhin können synthetische oder natürliche **Wachse** eingesetzt werden, wie z.B. Paraffinwachse, hydriertes Ricinusöl, Cetylplamitat, Ethylenoxid-Wachse, Perlglanzwachse, Carnaubawachs, Bienenwachs, Sonnenblumenwachs und Apfelwachs.

Ebenfalls als Ausgangsstoffe geeignet sind bei Raumtemperatur feste **Fettsäuren** und **Fettalkohole** mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Laurinsäure, Isotridecansäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure und Behensäure sowie deren technische Mischungen, bzw. Cetylalkohol, Palmoleylalkohol, Stearylalkohol und Behenylalkohol sowie deren technische Mischungen. Ebenfalls geeignet sind Mischungen der genannten Fettalkoholen mit Alkylpolyglucosiden, wobei Mischungen von Cetearylalkohol mit Cetearylglucosiden im Mischungsverhältnis 10 : 90 bis 90 : 10 besonders bevorzugt sind.

Als Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren kommen auch **Metallseifen** in Frage, wie z.B. die Calcium-, Magnesium-, Aluminium- und/oder Zinksalze von Carbonsäuren mit 10 bis 18 Kohlenstoffatomen, insbesondere der Undecylensäure, Stearinsäure, Hydroxystearinsäure oder Ricinolsäure.

Als **Farbstoffe** kommen dabei beispielsweise **direktziehende Farbstoffe** aus der Gruppe der Nitrophenylendiamine, Nitroaminophenole, Anthrachinone oder Indophenole in Betracht, wie z.B. die unter den internationalen Bezeichnungen bzw. Handelsnamen HC Yellow 2, HC Yellow 4, Basic Yellow 57, Disperse Orange 3, HC Red 3, HC Red BN, Basic Red 76, HC Blue 2, Disperse Blue 3, Basic Blue 99, HC Violet 1, Disperse Violet 1, Disperse Violet 4, Disperse Black 9, Basic Brown 16, Basic Brown 17, Pikraminsäure und Rodol 9 R bekannten Verbindungen sowie 4-Amino-2-nitrodiphenylamin-2'-carbonsäure, 6-Nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin, (N-2,3-Dihydroxypropyl-2-nitro-4-trifluormethyl)-aminobenzol und 4-N-Ethyl-1,4-bis(2'-hydroxyethylamino)-2-nitrobenzol-hydrochlorid. Weiterhin können auch in der Natur vorkommende Farbstoffe wie beispielsweise Henna rot, Henna neutral, Henna schwarz, Kamillenblüte, Sandelholz, schwarzer Tee, Faulbaumrinde, Salbei, Blauholz, Krappwurzel, Catechu, Sedre und Alkannawurzel sowie Indigo, Cochenille, Shikonin, Alizarin, Juglon und Hematoxilin verwendet werden. Alternativ lassen sich **Oxidationsfarbstoffe** einsetzen, die aus Entwickler- und Kupplerkomponente bestehen. Als Entwicklerkomponenten werden beispielsweise primäre aromatische Amine mit einer weiteren, in para- oder ortho-Position befindlichen freien oder substituierten Hydroxy- oder Aminogruppe, Diaminopyridinderivate, heterocyclische Hydrazone, 4-Aminopyrazolon-

derivate sowie 2,4,5,6-Tetraaminopyrimidin und dessen Derivate eingesetzt. Spezielle Vertreter sind u.a. p-Toluylendiamin, p-Aminophenol, N,N-Bis-(2-hydroxy-ethyl)-p-phenylendiamin, 2-(2,5-Diaminophenoxy)ethanol, 1-Phenyl-3-carboxyamido-4-amino-pyrazolon-5 und 4-Amino-3-methyl-phenol, 2-(2-Hydroxyethyl)-1,4-aminobenzol und 2,4,5,6-Tetraaminopyrimidin. Als Kupplerkomponenten werden in der Regel m-Phenylendiaminderivate, Naphthole, Resorcin und Resorcinderivate, Pyrazolone, m-Aminophenole sowie Pyridin-Derivate verwendet. Als Kupplersubstanzen eignen sich insbesondere 1-Naphthol, Pyrogallol, 1,5-, 2,7- und 1,7-Dihydroxynaphthalin, 5-Amino-2-methylphenol, m-Aminophenol, Resorcin, Resorcinmonomethylether, m-Phenylendiamin, 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-5, 2,4-Dichlor-3-aminophenol, 1,3-Bis-(2,4-diaminophenoxy)-propan, 2-Chlorresorcin, 2-Chlor-6-methyl-3-aminophenol, 2-Methylresorcin, 2,5-Dimethylresorcin, 2,6-Dihydroxypyridin und 2,6-Diaminopyridin. Des weiteren können auch natürliche Farbpigmente aus Pflanzen, wie z.B. Chlorophylle, Carotine und Anthocyane eingesetzt werden.

Für die Herstellung von Nanopigmenten geeignete UV-Lichtschutzfaktoren sind z.B:

- 3-Benzylidencampher bzw. 3-Benzylidennorcampher und dessen Derivate, z.B. 3-(4-Methylbenzyliden)campher wie in der EP 0693471 B1 beschrieben;
- 4-Aminobenzoessäurederivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-ethylhexylester, 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-octylester und 4-(Dimethylamino)benzoessäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, 4-Methoxyzimtsäurepropylester, 4-Methoxyzimtsäureisoamylester 2-Cyano-3,3-phenylzimtsäure-2-ethylhexylester (Octocrylene);
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure-2-ethylhexylester, Salicylsäure-4-isopropylbenzylester, Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzmalonsäuredi-2-ethylhexylester;
- Triazinderivate, wie z.B. 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin und Octyl Triazon, wie in der EP 0818450 A1 beschrieben;
- Propan-1,3-dione, wie z.B. 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion;
- Ketotricyclo(5.2.1.0)decan-Derivate, wie in der EP 0694521 B1 beschrieben.
- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium- und Glucammoniumsalze;
- Sulfonsäurederivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäurederivate des 3-Benzylidencamphers, wie z.B. 4-(2-Oxo-3-borylidenmethyl)benzolsulfonsäure und 2-Methyl-5-(2-oxo-3-boryliden)sulfonsäure und deren Salze.



- Benzoylmethanderivate, wie beispielsweise 1-(4'-tert-Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-tert.-Butyl-4'-methoxydibenzoyl-methan (Parsol 1789), oder 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)-propan-1,3-dion.

Weitere geeignete UV-Lichtschutzfilter sind der Übersicht von P.Finkel in **SÖFW-Journal 122, 543 (1996)** zu entnehmen.

Des weiteren geeignete Einsatzstoffe sind **Riechstoffe**. Natürliche Riechstoffe sind Extrakte von Blüten (Lilie, Lavendel, Rosen, Jasmin, Neroli, Ylang-Ylang), Stengeln und Blättern (Geranium, Patchouli, Petitgrain), Früchten (Anis, Koriander, Kümmel, Wacholder), Fruchtschalen (Bergamotte, Zitrone, Orangen), Wurzeln (Macis, Angelica, Sellerie, Kardamon, Costus, Iris, Calmus), Hölzern (Pinien-, Sandel-, Guajak-, Zedern-, Rosenholz), Kräutern und Gräsern (Estragon, Lemongras, Salbei, Thymian), Nadeln und Zweigen (Fichte, Tanne, Kiefer, Latschen), Harzen und Balsamen (Galbanum, Elemi, Benzoe, Myrrhe, Olibanum, Opoponax). Weiterhin kommen tierische Rohstoffe in Frage, wie beispielsweise Zibet und Castoreum. Typische synthetische Riechstoffverbindungen sind Produkte vom Typ der Ester, Ether, Aldehyde, Ketone, Alkohole und Kohlenwasserstoffe. Riechstoffverbindungen vom Typ der Ester sind z.B. Benzylacetat, Phenoxyethylisobutyrat, p-tert.-Butylcyclohexylacetat, Linalylacetat, Dimethylbenzylcarbinylacetat, Phenylethylacetat, Linalylbenzoat, Benzylformiat, Ethylmethylphenylglycinat, Allylcyclohexylpropionat, Styrallylpropionat und Benzylsalicylat. Zu den Ethern zählen beispielsweise Benzylethylether, zu den Aldehyden z.B. die linearen Alkanale mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Citral, Citronellal, Citronellyloxyacetaldehyd, Cyclamenaldehyd, Hydroxycitronellal, Lilial und Bourgeonal, zu den Ketonen z.B. die Jonone,  $\alpha$ -Iso-methylionon und Methylcedrylketon, zu den Alkoholen Anethol, Citronellol, Eugenol, Isoeugenol, Geraniol, Linalool, Phenylethylalkohol und Terpeneol, zu den Kohlenwasserstoffen gehören hauptsächlich die Terpene und Balsame. Weiterhin geeignet sind Ambroxan, Heliotropin, Vanillin, Ethylvanillin, Cumarin, Campher, Menthol, Indol und Maltol sowie die Extrakte von Reis, Reisschalen, Myrrhe, Olibanum, Mistel und Salvia Sclarea.

In das Verfahren können auch **Enzyme** eingesetzt werden, wie z.B. Cholin-Oxidase (aus Bakterien), Peroxidase (aus Sojabohnen), Laccasen und Tyrosinasen (aus Pilzen); Geeignete **Enzyminhibitoren** sind z.B. Phenylboronsäure und deren Derivate, Pentapeptide vom Typ Gly-Pro-Phe-Pro-Leu und Peptide, die diese Sequenz enthalten, Bacitracin, Aminoethylbenzolsulfonylfluorid, die alle als Serin-Protease-Inhibitoren zur Regelung der Hautschuppung wirksam sind. Als Tyrosinase-Inhibitoren (Skin-Whitener) können Koji-Säure, Arbutin, Epicatechingallat, Bacelain, Dihydromyrecitin, Ascorbinsäure sowie 1000-1500 D-Proteine aus Seidenproteinhydrolysaten eingesetzt werden. Als Elastase-Inhibitoren zur Hautverjüngung können beispielsweise Cholesterol- und Phytosterolsulfat eingesetzt werden.

Des weiteren können alle weiteren bei Raumtemperatur festen **kosmetischen Inhaltsstoffe**, wie z.B.

- Chitine,
- Phospholipide (Lecithine),
- Salicylsäureamid
- Coffein
- Allantoin
- Boswelliasäure,
- Ferulasäure,
- Glycyrrhizin,
- Oryzanol
- Inulin

nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in Nanopartikel überführt werden.

#### Herstellung der Makroemulsion

Zur Herstellung der Makroemulsion (Schritt a) werden die organischen Wirkstoffe in Primärlösungsmitteln möglichst bis zur Sättigung gelöst, welche vorzugsweise einen Siedepunkt unterhalb von 110, insbesondere unterhalb von 80°C aufweisen und sich daher im Laufe des Verfahrens mühelos wieder entfernen lassen. Vorzugsweise handelt es sich dabei um Aceton oder Methanol und insbesondere um Wasser, Ethanol, Diethylether, Hexan oder Heptan. Die Lösung der Wirkstoffe wird anschließend mit einem Sekundärlösungsmittel versetzt, wobei sich die Auswahl des Sekundärlösungsmittels vor allem danach richtet, daß es mit dem Primärlösungsmittel nicht mischbar ist. Das Gewichtsverhältnis zwischen Primär- und Sekundärlösungsmittel ist wenig kritisch, liegt jedoch typischerweise im Bereich von 10 : 90 bis 90 : 10 und in der Regel bei etwa 30 : 70 bis 20 : 80. Zur Bildung der Makroemulsion werden Emulgatoren in Mengen von vorzugsweise 0,5 bis 25 und insbesondere 1 bis 10 Gew.-% - bezogen auf die Makroemulsion - zugegeben.

Als **Emulgatoren** kommen beispielsweise nichtionogene Tenside aus mindestens einer der folgenden Gruppen in Frage:

- (1) Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen und an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe;
- (2) C<sub>12/18</sub>-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von 1 bis 30 Mol Ethylenoxid an Glycerin;

- (3) Glycerinmono- und -diester und Sorbitanmono- und -diester von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen und deren Ethylenoxidanlagerungsprodukte;
- (4) Alkylmono- und -oligoglycoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest und deren ethoxylierte Analoga;
- (5) Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (6) Polyol- und insbesondere Polyglycerinester, wie z.B. Polyglycerinpolyricinoleat, Polyglycerinpoly-12-hydroxystearat oder Polyglycerindimerat. Ebenfalls geeignet sind Gemische von Verbindungen aus mehreren dieser Substanzklassen;
- (7) Anlagerungsprodukte von 2 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (8) Partialester auf Basis linearer, verzweigter, ungesättigter bzw. gesättigter  $C_{6/22}$ -Fettsäuren, Ricinolsäure sowie 12-Hydroxystearinsäure und Glycerin, Polyglycerin, Pentaerythrit, Dipentaerythrit, Zuckeralkohole (z.B. Sorbit), Alkylglucoside (z.B. Methylglucosid, Butylglucosid, Laurylglucosid) sowie Polyglucoside (z.B. Cellulose);
- (9) Mono-, Di- und Trialkylphosphate sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEG-alkylphosphate und deren Salze;
- (10) Wollwachsalkohole;
- (11) Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;
- (12) Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol gemäß **DE-PS 1165574** und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglucose und Polyolen, vorzugsweise Glycerin oder Polyglycerin sowie
- (13) Polyalkylenglycole.

Die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid und/oder von Propylenoxid an Fettalkohole, Fettsäuren, Alkylphenole, Glycerinmono- und -diester sowie Sorbitanmono- und -diester von Fettsäuren oder an Ricinusöl stellen bekannte, im Handel erhältliche Produkte dar. Es handelt sich dabei um Homologengemische, deren mittlerer Alkoxyierungsgrad dem Verhältnis der Stoffmengen von Ethylenoxid und/oder Propylenoxid und Substrat, mit denen die Anlagerungsreaktion durchgeführt wird, entspricht.  $C_{12/18}$ -Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von Ethylenoxid an Glycerin sind aus **DE-PS 2024051** als Rückfettungsmittel für kosmetische Zubereitungen bekannt.

$C_{8/18}$ -Alkylmono- und -oligoglycoside, ihre Herstellung und ihre Verwendung sind aus dem Stand der Technik bekannt. Ihre Herstellung erfolgt insbesondere durch Umsetzung von Glucose oder Oligosacchariden mit primären Alkoholen mit 8 bis 18 C-Atomen. Bezüglich des Glycosidrestes gilt, daß sowohl Monoglycoside, bei denen ein cyclischer Zuckerrest glycosidisch an den Fettalkohol gebunden ist, als auch oligomere Glycoside mit einem Oligomerisationsgrad bis vorzugsweise etwa 8 geeignet sind. Der Oligomerisierungsgrad ist dabei ein statistischer Mittelwert, dem eine für solche technischen Produkte übliche Homologenverteilung zugrunde liegt.

Weiterhin können als Emulgatoren zwitterionische Tenside verwendet werden. Als zwitterionische Tenside werden solche oberflächenaktiven Verbindungen bezeichnet, die im Molekül mindestens eine quartäre Ammoniumgruppe und mindestens eine Carboxylat- und eine Sulfonatgruppe tragen. Besonders geeignete zwitterionische Tenside sind die sogenannten Betaine wie die N-Alkyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosalkyldimethylammoniumglycinat, N-Acylaminopropyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosacylaminopropyldimethylammoniumglycinat, und 2-Alkyl-3-carboxymethyl-3-hydroxyethylimidazoline mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen in der Alkyl- oder Acylgruppe sowie das Kokosacylaminoethylhydroxyethylcarboxymethylglycinat. Besonders bevorzugt ist das unter der CTFA-Bezeichnung *Cocamidopropyl Betaine* bekannte Fettsäureamid-Derivat. Ebenfalls geeignete Emulgatoren sind ampholytische Tenside. Unter ampholytischen Tensiden werden solche oberflächenaktiven Verbindungen verstanden, die außer einer C<sub>8/18</sub>-Alkyl- oder -Acylgruppe im Molekül mindestens eine freie Aminogruppe und mindestens eine -COOH- oder -SO<sub>3</sub>H-Gruppe enthalten und zur Ausbildung innerer Salze befähigt sind. Beispiele für geeignete ampholytische Tenside sind N-Alkylglycine, N-Alkylpropionsäuren, N-Alkylaminobuttersäuren, N-Alkyliminodipropionsäuren, N-Hydroxyethyl-N-alkylamidopropylglycine, N-Alkyltaurine, N-Alkylsarcosine, 2-Alkylaminopropionsäuren und Alkylaminoessigsäuren mit jeweils etwa 8 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe. Besonders bevorzugte ampholytische Tenside sind das N-Kokosalkylaminopropionat, das Kokosacylaminoethylaminopropionat und das C<sub>12/18</sub>-Acylsarcosin. Neben den ampholytischen kommen auch quartäre Emulgatoren in Betracht, wobei solche vom Typ der Esterquats, vorzugsweise methylquaternierte Difettsäuretriethanolaminester-Salze, besonders bevorzugt sind.

Bei dem Sekundärlösungsmittel handelt es sich vorzugsweise um Wasser; bevorzugt ist die Kombination Primärlösungsmittel/Sekundärlösungsmittel = Diethylether/Wasser. Als Sekundärlösungsmittel eignen sich jedoch auch **kosmetische Öle**. Typische Beispiele sind Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, Ester von verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>13</sub>-Carbonsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von Hydroxycarbonsäuren mit linearen oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, insbesondere Dioctyl Malate, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Propylenglycol, Dimerdiol oder Trimertriol) und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Fettsäuren, flüssige Mono-/Di-/Triglyceridmischungen auf Basis von C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Fettsäuren, Ester von C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen und/oder Guerbetalkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, insbesondere Benzoesäure, Ester von C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Dicarbonsäuren mit linearen oder verzweigten Alkoholen mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen oder Polyolen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Hydroxylgruppen, pflanzliche Öle, verzweigte primäre Alkohole, substituierte Cyclohexane, lineare und verzweigte C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholcarbonate, Guerbetcarbonate,

Ester der Benzoesäure mit linearen und/oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Alkoholen (z.B. Finsolv® TN), lineare oder verzweigte, symmetrische oder unsymmetrische Dialkylether mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen pro Alkylgruppe, Ringöffnungsprodukte von epoxidierten Fettsäureestern mit Polyolen, Siliconöle und/oder aliphatische bzw. naphthenische Kohlenwasserstoffe, wobei letztere vorzugsweise 8 bis 20 Kohlenstoffatome aufweisen.

Tendenziell empfiehlt es sich, die Menge an Primärlösungsmittel und Emulgator möglichst gering zu halten.

Herstellung der Nanodispersion

Im zweiten Schritt des Verfahrens wird die zuvor hergestellte Makroemulsion bei 30 bis 120°C in ein Tertiärlösungsmittel eingebracht, bei dem es sich wieder um Wasser oder ein kosmetisches Öl handeln kann. Vorzugsweise wird man die Makroemulsion langsam in das Tertiärlösungsmittel eintropfen, so daß das Primärlösungsmittel schlagartig verdampfen kann. Weiterhin ist es bevorzugt, Sekundär- und Tertiärlösungsmittel gleich zu wählen. Falls gewünscht, kann die resultierende Nanodispersion aufkonzentriert werden, indem man das verbleibende Sekundär- bzw. Tertiärlösungsmittel beispielsweise unter vermindertem Druck abtrennt.

## Beispiele

**Beispiel 1.** 0,26 g Phytosterol wurden in 10 g Diethylether unter Rühren gelöst. Anschließend wurde die Lösung in einer Mischung bestehend aus 5 g PEG-20 Sorbitanmonopalmitat und 50 g Wasser dispergiert. Die resultierende Ether/Wasser-Makroemulsion zeigte bei Lichtstreuung eine Teilchengrößenverteilung im Bereich von 50 bis 500 nm mit einem Maximum bei 90 nm. Anschließend wurden 300 ml Wasser in einem 1-l-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Destillationsaufsatz auf 90°C erhitzt. Die Makroemulsion wurde langsam zugetropft und der verdampfende Diethylether abdestilliert. Es wurde eine weitere Stunde nachgerührt, um den Ether quantitativ zu entfernen, danach wurde die Nanodispersion am Rotationsverdampfer eingengt. Es wurden 25 g einer milchig weißen, homogenen Dispersion mit einem Phytosterolgehalt von ca. 1 Gew.-% erhalten. In der Lichtstreuung zeigte die Dispersion eine Teilchengrößenverteilung im Bereich von 40 bis 200 nm mit einem Maximum bei 60 nm; gemäß transmissionselektronenmikroskopischem Befund lagen sphärische Partikel mit einem Durchmesser von 70 bis 250 nm vor.

**Beispiel 2.** Beispiel 1 wurde wiederholt, jedoch nur 0,5 g Emulgator eingesetzt. Es wurde wiederum eine milchig weiße, homogene Nanodispersion erhalten, die in der Lichtstreuung eine Teilchengrößenverteilung im Bereich von 30 bis 200 nm mit einem Maximum bei 50 nm zeigte.

**Beispiel 3.** Analog Beispiel 1 wurden 5 g Phytosterol in 50 g Diethylether unter Rühren gelöst. Anschließend wurde die Lösung in einer Mischung bestehend aus 3 g PEG-20 Sorbitanmonopalmitat, 13 g Sorbitanmonolaurat und 50 g Wasser dispergiert. Die resultierende Ether/Wasser-Makroemulsion zeigte bei Lichtstreuung eine Teilchengrößenverteilung im Bereich von 30 bis 300 nm mit einem Maximum bei 60 nm. Anschließend wurden 300 ml Wasser in einem 1-l-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Destillationsaufsatz auf 90°C erhitzt. Die Makroemulsion wurde langsam zugetropft und der verdampfende Diethylether abdestilliert. Es wurde eine weitere Stunde nachgerührt, um den Ether quantitativ zu entfernen, danach wurde die Nanodispersion am Rotationsverdampfer eingengt. Es wurden 84 g einer milchig weißen, homogenen Dispersion mit einem Phytosterolgehalt von ca. 6 Gew.-% erhalten. In der Lichtstreuung zeigte die Dispersion Kristalle mit einer Teilchengrößenverteilung im Bereich von 20 bis 200 nm und einem Maximum bei 50 nm.

**Beispiel 4.** Analog Beispiel 1 wurden 0,5 g Phytosterol in 20 g Diethylether unter Rühren gelöst. Anschließend wurde die Lösung in einer Mischung bestehend aus 1 g PEG-20 Sorbitanmonopalmitat und 50 g Wasser dispergiert. Die resultierende Ether/Wasser-Makroemulsion zeigte bei Lichtstreuung eine Teilchengrößenverteilung im Bereich von 150 bis 500 nm mit einem Maximum bei 250 nm. Anschließend wurden 600 ml Wasser in einem 1-l-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und

Destillationsaufsatz auf 90°C erhitzt. Die Makroemulsion wurde langsam zugetropft und der verdampfende Diethylether abdestilliert. Es wurde eine weitere Stunde nachgerührt, um den Ether quantitativ zu entfernen, danach wurde die Nanodispersion am Rotationsverdampfer eingeeengt. Es wurden 5 g einer milchig weißen, homogenen Dispersion mit einem Phytosterolgehalt von ca. 10 Gew.-% erhalten. In der Lichtstreuung zeigte die Dispersion Partikel mit einer Teilchengrößenverteilung im Bereich von 20 bis 200 nm und einem Maximum bei 90 nm.

**Beispiel 5.** 0,26 g Salicylsäure-N-octylamid wurden in 25 ml Diethylether unter Rühren gelöst. Anschließend wurde die Lösung in einer Mischung aus 0,5 g PEG-20 Sorbitanmonopalmitat und 50 g Wasser unter Bildung einer Makrodispersion dispergiert. Durch Zusatz von Citronensäure wurde die Dispersion auf pH 6 eingestellt; in der Lichtstreuung wurde ein Maximum bei 200 nm gefunden. Danach wurde die homogene Dispersion langsam bei 90°C in 300 g Wasser eingetropft und der freiwerdende Diethylether über eine Destillationsbrücke entfernt. Nach weiterer Einengung der Mischung am Rotationsverdampfer wurden 25 g einer weiß opaleszierenden Dispersion mit einem Aktivsubstanzegehalt von 1 Gew.-% erhalten, die in der Lichtstreuung ein Maximum bei einer Partikelgröße von 120 nm zeigte.

**Beispiel 6.** Analog Beispiel 5 wurden 60 g Dicocoyl Hydroxyethylammonium Methosulfate, gelöst in 120 g n-Propanol, in einer Mischung 5 g Oleth-2 und 40 g Octan zu einer Mikroemulsion verarbeitet. Die homogene Emulsion wurde langsam in 40 g Dicaprylether eingetropft und das n-Propanol entfernt. Es wurden 100 g einer braun opaken Dispersion mit einem Aktivsubstanzegehalt von 60 Gew.-% und einem Maximum in der Lichtstreuung bei 90 nm erhalten.

**Beispiel 7.** Analog Beispiel 5 wurden 5 g Phytosterol in einer Mischung aus 5 g PEG-20 Sorbitanmonopalmitat und 5 g Sorbitanmonolaurat bis auf 120°C erhitzt, wobei eine klare braune Mischung entstand. Diese wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und portionsweise mit 120 g Diethylether versetzt. Die resultierende klare Lösung wurde in 150 g Wasser gegeben, wobei eine O/W-Makroemulsion erhalten wurde, die ein Maximum in der Lichtstreuung bei 470 nm aufwies. Die homogene Emulsion wurde unter Rühren in 600 ml kochendes Wasser gegeben und der freiwerdende Diethylether abdestilliert. Es wurden 50 g einer weißen, homogenen Dispersion mit einem Aktivsubstanzegehalt von 10 Gew.-% erhalten, die ein Maximum in der Lichtstreuung bei einer Partikelgröße von 80 nm aufwies.



## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Nanopartikeldispersionen mit Teilchendurchmessern im Bereich von 10 bis 300 nm, bei dem man
  - (a) organische Wirkstoffe zunächst in einem geeigneten Primärlösungsmittel löst,
  - (b) die Lösung anschließend unter Zugabe von Emulgatoren in einem Sekundärlösungsmittel einbringt, welches mit dem Primärlösungsmittel nicht mischbar ist,
  - (c) die resultierende Makroemulsion in eine auf 30 bis 120°C erhitztes Tertiärlösungsmittel einbringt, dabei gleichzeitig das Primärlösungsmittel verdampft und gegebenenfalls anschließend
  - (d) die flüssigen Bestandteile der resultierenden nanoskaligen vollständig oder anteilig Dispersion abdestilliert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, daß man organische Wirkstoff einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Chitosanen, Sterolen, Antioxidantien, Flavonen, Wachsen, Fettsäuren, Fettalkoholen, Metallseifen, Farbstoffen, UV-Lichtschutzfaktoren, Riechstoffen, Enzymen und Enzyminhibitoren sowie bei Raumtemperatur festen kosmetischen Inhaltsstoffen.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und/oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Primärlösungsmittel einsetzt, welche einen Siedepunkt unterhalb von 110°C aufweisen.
4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Primärlösungsmittel einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Wasser, Ethanol, Diethylether, Hexan und Heptan.
5. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Emulgatoren einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Anlagerungsprodukten von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen und an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe; C<sub>12/18</sub>-Fettsäuremono- und -diestern von Anlagerungsprodukten von 1 bis 30 Mol Ethylenoxid an Glycerin; Glycerinmono- und -diestern und Sorbitanmono- und -diestern von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen und deren Ethylen-oxidanlagerungsprodukten; Alkylmono- und -oligoglycosiden mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest und deren ethoxylierte Analoga; Anlagerungsprodukten von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl; Polyolestern;

Anlagerungsprodukten von 2 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl; Partialestern auf Basis linearer, ver-zweigter, ungesättigter bzw. gesättigter C<sub>6/22</sub>-Fettsäuren, Ricinolsäure sowie 12-Hydroxystearin-säure und Glycerin, Polyglycerin, Pentaerythrit, Dipentaerythrit, Zuckeralkoholen, Alkylglucosiden sowie Polyglucosiden; Mono-, Di- und Trialkylphosphaten sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEG-alkylphosphaten und deren Salzen; Wollwachsalkoholen; Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copoly-meren; Mischestern aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol und/oder Misch-estern von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglucose und Polyolen; sowie Poly-alkylenglycolen.

6. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Sekundärlösungsmittel Wasser oder kosmetische Öle einsetzt.
7. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Tertiärlösungsmittel Wasser oder kosmetische Öle einsetzt.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 6 und/oder 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man kosmetische Öle einsetzt, welche ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Guerbetalkoholen auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen, Estern von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, Estern von verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>13</sub>-Carbonsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, Estern von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, Estern von Hydroxycarbonsäuren mit linearen oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, Estern von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceriden auf Basis C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Fettsäuren, flüssigen Mono-/Di-/Triglyceridmischungen auf Basis von C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Fett-säuren, Estern von C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen und/oder Guerbetalkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, Estern von C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Dicarbonsäuren mit linearen oder verzweigten Alkoholen mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen oder Polyolen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Hydroxylgruppen, pflanzlichen Ölen, verzweigten primären Alkoholen, substituierten Cyclohexanen, linearen und verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholcarbonaten, Guerbetcarbonaten, Estern der Benzoesäure mit linearen und/oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Alkoholen, linearen oder verzweigten, symmetrischen oder unsymmetrischen Dialkylethern mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen pro Alkylgruppe, Ringöffnungsprodukten von epoxidierten Fettsäureestern mit Polyolen, Siliconölen und/oder aliphatischen bzw. naphthenischen C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>-Kohlenwasserstoffen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/EP 99/09406

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 B01J13/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 422 978 A (OREAL) 17 April 1991 (1991-04-17) page 9, line 27,28; claims	1
A	GB 483 221 A (KRAUSE)	
A	EP 0 529 711 A (CUST LAB) 3 March 1993 (1993-03-03)	
A	EP 0 174 270 A (CIBA GEIGY AG) 12 March 1986 (1986-03-12)	
A	EP 0 278 284 A (BASF AG) 17 August 1988 (1988-08-17) cited in the application	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 April 2000

Date of mailing of the international search report

20/04/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Meertens, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/09406

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0422978 A	17-04-1991	FR 2653015 A	19-04-1991
		AT 98866 T	15-01-1994
		AT 96009 T	15-11-1993
		CA 2026763 A	13-04-1991
		CA 2027501 A	13-04-1991
		DE 69004046 D	25-11-1993
		DE 69004046 T	19-05-1994
		DE 69005410 D	03-02-1994
		DE 69005410 T	28-07-1994
		EP 0423011 A	17-04-1991
		ES 2047882 T	01-03-1994
		ES 2060110 T	16-11-1994
		JP 3178930 A	02-08-1991
		JP 1934649 C	26-05-1995
		JP 3207443 A	10-09-1991
		JP 6065381 B	24-08-1994
		US 5234635 A	10-08-1993
		US 5192544 A	09-03-1993
GB 483221 A		NONE	
EP 0529711 A	03-03-1993	ES 2034891 B	16-12-1993
		AT 150642 T	15-04-1997
		DE 4128910 A	11-02-1993
		JP 2542149 B	09-10-1996
		JP 6057005 A	01-03-1994
		US 5705196 A	06-01-1998
EP 0174270 A	12-03-1986	JP 61047705 A	08-03-1986
EP 0278284 A	17-08-1988	DE 3702030 A	04-08-1988
		AT 63752 T	15-06-1991
		AU 599196 B	12-07-1990
		AU 1070888 A	28-07-1988
		CA 1330270 A	21-06-1994
		GR 3002493 T	30-12-1992
		IL 85084 A	21-06-1992
		JP 2620277 B	11-06-1997
		JP 63196242 A	15-08-1988

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/09406

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 B01J13/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 B01J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 422 978 A (OREAL) 17. April 1991 (1991-04-17) Seite 9, Zeile 27,28; Ansprüche	1
A	GB 483 221 A (KRAUSE)	
A	EP 0 529 711 A (CUSI LAB) 3. März 1993 (1993-03-03)	
A	EP 0 174 270 A (CIBA GEIGY AG) 12. März 1986 (1986-03-12)	
A	EP 0 278 284 A (BASF AG) 17. August 1988 (1988-08-17) in der Anmeldung erwähnt	

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. April 2000

Abgeschlossenheit des internationalen Recherchenberichts

20/04/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Meertens, J

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 99/09406

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0422978 A	17-04-1991	FR 2653015 A	19-04-1991
		AT 98866 T	15-01-1994
		AT 96009 T	15-11-1993
		CA 2026763 A	13-04-1991
		CA 2027501 A	13-04-1991
		DE 69004046 D	25-11-1993
		DE 69004046 T	19-05-1994
		DE 69005410 D	03-02-1994
		DE 69005410 T	28-07-1994
		EP 0423011 A	17-04-1991
		ES 2047882 T	01-03-1994
		ES 2060110 T	16-11-1994
		JP 3178930 A	02-08-1991
		JP 1934649 C	26-05-1995
		JP 3207443 A	10-09-1991
		JP 6065381 B	24-08-1994
		US 5234635 A	10-08-1993
		US 5192544 A	09-03-1993
GB 483221 A		KEINE	
EP 0529711 A	03-03-1993	ES 2034891 B	16-12-1993
		AT 150642 T	15-04-1997
		DE 4128910 A	11-02-1993
		JP 2542149 B	09-10-1996
		JP 6057005 A	01-03-1994
		US 5705196 A	06-01-1998
EP 0174270 A	12-03-1986	JP 61047705 A	08-03-1986
EP 0278284 A	17-08-1988	DE 3702030 A	04-08-1988
		AT 63752 T	15-06-1991
		AU 599196 B	12-07-1990
		AU 1070888 A	28-07-1988
		CA 1330270 A	21-06-1994
		GR 3002493 T	30-12-1992
		IL 85084 A	21-06-1992
		JP 2620277 B	11-06-1997
		JP 63196242 A	15-08-1988